

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.007
文章编号: 1005-8982 (2021) 16-0036-05

实验研究·论著

ALDH2基因G487A位点多态性与2型糖尿病患者脑梗死风险的关系*

王少津, 许丽娃, 吉家钊

(海口市人民医院 全科医学, 海南 海口 570208)

摘要: **目的** 探究2型糖尿病患者脑梗死风险与ALDH2基因G487A位点多态性的关系。**方法** 选取2019年1月—2020年1月海口市人民医院收治的116例2型糖尿病患者为研究对象, 根据是否发生脑梗死分为脑梗死组71例和非脑梗死组45例。采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RELP)检测受试者血清ALDH2基因G487A位点多态性分布频率, 并分析ALDH2基因单核苷酸各基因型与脑梗死风险的关系。**结果** ALDH2基因G487A位点基因型有野生GG型、突变杂合子GA型、突变纯合子AA型。与非脑梗死组患者比较, 脑梗死组患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平较高($P < 0.05$), 脑梗死组G487A位点AG型、AA型及A等位基因频率较高($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, TG [$\hat{OR}=2.396(95\% \text{ CI}: 1.029, 5.531)$]、LDL-C [$\hat{OR}=2.512(95\% \text{ CI}: 1.012, 3.238)$]、ALDH2基因G487A位点(以野生GG型为参照)杂合子AG型 [$\hat{OR}=3.107(95\% \text{ CI}: 1.456, 6.634)$]、纯合子突变AA型 [$\hat{OR}=3.464(95\% \text{ CI}: 1.594, 7.528)$] 是2型糖尿病患者发生脑梗死的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** ALDH2基因G487A位点多态性与2型糖尿病患者发生脑梗死有关。

关键词: 2型糖尿病; 脑梗死; 乙醛脱氢酶2; G487A位点多态性
中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A

The relationship between gene polymorphism of acetaldehyde dehydrogenase 2 and risk of cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus*

Shao-jin Wang, Li-wa Xu, Jia-chai Ji

(Department of General Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between G487A polymorphism in acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene and risk of cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 116 patients with type 2 diabetes mellitus admitted to our hospital from January 2019 to January 2020 were selected and divided into cerebral infarction group (71 cases) and non-cerebral infarction group (45 cases) according to the occurrence of cerebral infarction. The distribution frequency of G487A polymorphism in ALDH2 gene was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RELP), and the relationship between the single nucleotide polymorphism genotypes of ALDH2 gene and the risk of cerebral infarction was analyzed. **Results** The genotypes of G487A locus in ALDH2 gene include wild type (GG), heterozygous mutant (GA) and homozygous mutant (AA). The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) of patients in cerebral infarction group were higher than those in non-cerebral

收稿日期: 2021-02-23

* 基金项目: 海南省卫生厅普通科研课题 (No: 2014A200008)

infarction group ($P < 0.05$), and the frequency of AG genotype, AA genotype and A allele at G487A locus was significantly higher in the cerebral infarction group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TG [$\hat{OR} = 2.396$ (95% CI: 1.029, 5.531)], LDL-C [$\hat{OR} = 2.512$ (95% CI: 1.012, 3.238)], AG genotype (versus GG genotype) [$\hat{OR} = 3.107$ (95% CI: 1.456, 6.634)], and AA genotype [$\hat{OR} = 3.464$ (95% CI: 1.594, 7.528)] were independent risk factors for cerebral infarction in type 2 diabetic patients ($P < 0.05$). **Conclusions** The G487A polymorphism in *ALDH2* gene is related to the occurrence of cerebral infarction in type 2 diabetic patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cerebral infarction; acetaldehyde dehydrogenase 2; G487A polymorphism

2 型糖尿病是由胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引起的血糖升高疾病, 若血糖浓度长期无法控制, 会引起心、脑、肾的严重并发症^[1]。2 型糖尿病有很多慢性并发症, 其中脑梗死较常见^[2], 严重影响患者身心健康。*ALDH2* 是一种 *ALDH* 同工酶, 位于线粒体内, 是催化乙醛等多种醛类物质氧化代谢的关键酶^[3]。而乙醇作为一种神经麻醉剂, 可引发心率失常, 降低脑血流量, 与脑梗死的发生有关。有报道称, *ALDH2* 基因多态性是急性脑梗死的危险因素之一^[4], 但 *ALDH2* 基因多态性与 2 型糖尿病患者脑梗死风险的关系研究较少。本研究探讨 2 型糖尿病患者脑梗死风险与 *ALDH2* 基因多态性的关系, 旨在对其发生脑梗死的风险评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月海口市人民医院收治的 116 例 2 型糖尿病患者为研究对象, 根据是否发生脑梗死分为脑梗死组 71 例和非脑梗死组 45 例。脑梗死组男性 42 例, 女性 29 例; 年龄 50~79 岁, 平均(64.16±6.82)岁。非脑梗死组男性 24 例, 女性 21 例; 年龄 50~78 岁, 平均(63.24±7.36)岁。两组患者性别、年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审批, 患者及家属知情并签订知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 2 型糖尿病诊断标准^[5]; ②符合脑梗死相关诊断标准^[6], 并经 CT 证实。

1.2.2 排除标准 ①合并恶性肿瘤; ②自身免疫性疾病; ③重度肝、肾功能异常; ④冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)、心肌梗死等疾病。

1.3 主要试剂与仪器

DNA 快速抽提试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司, 货号: QY-MY296J), 基因组 DNA 扩增试剂盒

(上海机纯实业有限公司, 货号: JC-A78139)。ExF24086V 和分光光度仪(Nanodrop 2000)购自美国赛默飞世尔科技有限公司, CFX96 qRT-PCR 仪(德国 Bio-Rad 公司)。

1.4 观察指标

记录所有研究对象的吸烟史、饮酒史等资料, 采用全自动生化分析仪检测患者血清甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)水平。

1.5 基因组 DNA 提取及扩增

收集所有患者抗凝血标本, 常温解冻, 严格按血液基因组 DNA 快速抽提试剂盒说明操作, 提取外周血基因组 DNA。*ALDH2* 基因多态性位点 G487A 引物根据 Gen bank 公布序列用 Primer 5.0 生物软件设计。采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RELP)对 *ALDH2* 基因进行分型。PCR 反应体系: 灭菌双蒸水 14.2 μ l, 10 \times PCR 缓冲液 2 μ l, dNTP 1.6 μ l, Taq 酶 0.2 μ l, DNA 模板 1 μ l, 正反向引物各 0.5 μ l。PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 45 s、72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共计 35 次循环, 72 $^{\circ}$ C 继续延伸 10 min。结束后离心并纯化产物。*G487A* 正向引物序列: 5'-GTCAACTGCTATGATGTGTTTGG-3'; 反向引物序列: 5'-CCACCAGCAGACCCTCAAG-3', 长度 200 bp。由苏州吉玛生物技术有限公司提供目的因片段测序, 判断 *ALDH2* 基因的多态性。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

脑梗死组与非脑梗死组性别、年龄、饮酒及吸

烟比例、HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组 TC、TG、LDL-C 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 脑梗死组高于非脑梗死组。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	饮酒 例(%)	吸烟 例(%)	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
非脑梗死组	45	24/21	63.24 \pm 7.36	16(35.56)	17(37.78)	5.11 \pm 0.65	1.72 \pm 0.56	1.08 \pm 0.34	3.11 \pm 0.72
脑梗死组	71	42/29	64.16 \pm 6.82	33(46.48)	36(50.71)	5.43 \pm 0.79	1.99 \pm 0.63	1.14 \pm 0.35	3.43 \pm 0.79
χ^2/t 值		0.381	0.686	1.347	1.855	2.272	2.346	0.910	2.199
P 值		0.537	0.494	0.246	0.173	0.025	0.021	0.365	0.030

2.2 Hardy-Weinberg 平衡定律检验

根据 Hardy-Weinberg 平衡定律, 非脑梗死组与脑梗死组 *ALDH2* 基因 G487A 位点基因型的期望值和观察值均符合遗传平衡定律($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 ALDH2 基因 G487A 位点多态性分析

两组 *ALDH2* 基因 G487A 位点 GG 型比例比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 脑梗死组低于非脑梗死组; 两组 AG 型、AA 型比例比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 脑梗死组高于非脑

表 2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果

组别	n		GG	AG	AA	χ^2 值	P 值
非脑梗死组	45	观测值	28.00	12.00	5.00	3.480	0.176
		期望值	25.69	16.62	2.69		
脑梗死组	71	观测值	17.00	34.00	20.00	0.117	0.943
		期望值	16.28	35.44	19.28		

梗死组。两组 *ALDH2* 基因 G487A 位点 A 等位基因频率分布比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 脑梗死组高于非脑梗死组。见表 3。

表 3 ALDH2 基因 G487A 位点多态性分析 例(%)

组别	n	基因型			等位基因	
		GG	AG	AA	G	A
非脑梗死组	45	28(62.22)	12(26.67)	5(11.11)	68(75.00)	22(25.00)
脑梗死组	71	17(23.94)	34(47.89)	20(28.17)	68(47.89)	74(52.11)
χ^2 值		16.997	5.183	4.740	16.424	
P 值		0.000	0.023	0.029	0.000	

2.4 2 型糖尿病患者发生脑梗死的影响因素分析

以 2 型糖尿病患者是否发生脑梗死为因变量, 以 TC、TG、HDL-C、LDL-C、*ALDH2* 基因 G487A 位点野生 GG 型、杂合子 AG 型、纯合子突变 AA 型为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: TG [$\hat{OR}=2.396(95\% \text{ CI}: 1.029, 5.531)$]、LDL-C

[$\hat{OR}=2.512(95\% \text{ CI}: 1.012, 3.238)$]、*ALDH2* 基因 G487A 位点(以野生 GG 型为参照)杂合子 AG 型 [$\hat{OR}=3.107(95\% \text{ CI}: 1.456, 6.634)$]、纯合子突变 AA 型 [$\hat{OR}=3.464(95\% \text{ CI}: 1.594, 7.528)$]是 2 型糖尿病患者发生脑梗死的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 型糖尿病患者发生脑梗死的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
TC	0.428	0.358	1.428	0.106	1.534	0.760	3.094

续表 4

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
TG	0.869	0.429	4.109	0.014	2.396	1.029	5.531
HDL-C	0.393	0.462	0.725	0.113	1.482	0.599	3.665
LDL-C	0.921	0.464	3.941	0.008	2.512	1.012	3.238
野生 GG 型			5.462	0.000			
杂合子 AG 型	1.134	0.387	8.581	0.000	3.107	1.456	6.634
纯合子突变 AA 型	1.242	0.396	9.843	0.000	3.464	1.594	7.528

3 讨论

脑梗死发病率近年来不断攀升, 其发生与遗传、环境等因素相关^[7]。2 型糖尿病患者脑部出现明显的血液循环障碍, 脑组织缺血性坏死是发生脑梗死的病变基础^[8]。*ALDH2* 与心肌缺血性损伤和脑缺血性损伤有关。已有研究发现, *ALDH2* 基因多态性是 2 型糖尿病患者并发冠心病的影响因素^[9]。但 *ALDH2* 基因多态性是否影响 2 型糖尿病发生脑梗死仍未有定论。随着分子生物学技术的快速发展, *ALDH2* 基因及其基因突变与 2 型糖尿病发生脑梗死风险越来越受到关注。

ALDH2 是乙醛脱氢酶家族的重要成员, 位于人类第 12 号染色体上 (12q24.2), 其有 13 个外显子, 在外显子 12 中有一个突变位点, G→A, 可使整个分子结构发生变化, 导致 *ALDH2* 丧失催化活性。*ALDH2* 是乙醇的重要代谢酶, 主要分布在线粒体中, 在乙醛氧化成乙酸的过程中起非常重要的作用, *ALDH2* 等位基因的突变使第 504 位谷氨酸变为赖氨酸^[10]。机体无法降解乙醇是心、脑血管疾病的主要诱因之一, 其在血管疾病的发生中扮演着重要角色, 随着全球饮酒人数不断增加, 酒精相关性疾病发生率逐年提升^[11]。乙醇在人体代谢存在个体差异。有研究发现, *ALDH2* 基因多态性与肝炎、肝硬化、酒精性心肌病及其他酒精相关疾病有关^[12-14]。有研究发现, *ALDH2* 基因多态性与心血管疾病相关^[15]。吴和弟等^[16]研究发现, *ALDH2* 基因型多态性与老年 2 型糖尿病患者冠状动脉狭窄及其严重程度均有密切关系。侯经远等^[17]调查中国南方客家人群发现 *ALDH2* 基因 AG/AA 基因型可增加该群体急性心肌梗死发生的风险性。刘春苗等^[18]研究发现 *ALDH2* 基因检测结果分为 3 种, GG 型、AG

型和 AA 型, H 型高血压脑梗死组患者 AA/AG 型及 A 等位基因的频率明显高于 H 型高血压患者的非脑梗死组患者, 说明 A 等位基因可能增加 H 型高血压脑梗死的危险。Hardy-Weinberg 平衡定律分析显示本研究样本具有群体遗传学代表性。本研究结果显示, 2 型糖尿病脑梗死组患者 AA/AG 型及 A 等位基因的频率高于 2 型糖尿病非脑梗死组患者, 提示 2 型糖尿病患者脑梗死与 *ALDH2* 基因多态性有关。钟伟清等^[4]研究发现脑梗死患者血清 TC、TG、LDL-C 水平显著高于非脑梗死者。本研究结果表明, 脑梗死组 2 型糖尿病患者 TC、TG、LDL-C 水平高于非脑梗死组, 提示 TC、TG、LDL-C 可能参与 2 型糖尿病患者发生脑梗死。多因素 Logistic 回归分析结果显示, TG、LDL-C、*ALDH2* 基因 G487A 位点杂合子 AG 型、纯合子 AA 型突变是 2 型糖尿病患者发生脑梗死的独立危险因素, 提示 A 等位基因可能是 2 型糖尿病患者发生脑梗死的危险因素。

综上所述, *ALDH2* 基因对多态性与 2 型糖尿病患者发生脑梗死有关。但本研究是小样本量研究, 可能结果存一定的偏倚性, 仍需进一步扩大地区和样本进行深入探讨。

参考文献:

- [1] 杨政, 李俊, 李青菊. 2 型糖尿病患者尿微量白蛋白/尿肌酐比值与血糖波动的影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(23): 22-26.
- [2] 王余余, 高丽, 陈少华. 94 例 2 型糖尿病患者急性脑梗死后认知障碍与甲状腺功能的关联性[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(5): 56-61.
- [3] 叶懿, 陈帆, 吴昊, 等. 不同 *ALDH2* 基因型个体饮酒后血乙醛浓度与精神运动功能的关系[J]. 法医学杂志, 2019, 35(5): 576-580.
- [4] 钟伟清, 邓伟胜, 丘为. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与脑梗死的关系[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(3): 78-80.

- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [6] 郑海农, 林益芳, 蒋爱敏. 新版中国脑血管疾病分类中关于缺血性脑血管病及出血性脑血管病修定的疾病名介绍[J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(2): 91-91.
- [7] 李海凤, 黄仁胜, 殷焯龙. 急性脑梗死患者血清IMA、LP-PLA2水平及与病情程度的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 117-120.
- [8] 吴海花, 熊萍, 邹辣, 等. 瑞芬太尼调节2型糖尿病并动脉粥样硬化大鼠炎症反应、氧化应激和脂代谢[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(10): 860-866.
- [9] 吴和弟, 许丽娃, 吉家钗, 等. 海南地区2型糖尿病并发冠心病老年患者ALDH2基因多态性特征及其对冠状动脉狭窄的影响[J]. 山东医药, 2019, 59(5): 17-20.
- [10] 梁雄飞, 杨晓阳, 陈在逢, 等. ALDH2基因型与2型糖尿病患者CATMOD模型的相关性分析[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(1): 14-16.
- [11] 孙大鹏, 周伟平. 乙醛脱氢酶2与酒精性肝脏疾病的研究进展[J]. 腹部外科, 2020, 33(1): 86-89.
- [12] 邱礼佳, 林贞葵, 陈慧怡, 等. 乙醛脱氢酶2(ALDH2)基因多态性与酒精相关疾病的研究进展[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(4): 611-617.
- [13] 高沿航. ALDH2缺陷促进酒精性肝癌的发生[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1774.
- [14] 梁绮君, 余寿益, 胡晨鸣, 等. 乙醛脱氢酶2基因多态性与空腹血糖受损的相关性[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4): 222-225.
- [15] BARTOLI-LEONARD F, SADDIC L, AIKAWA E. Double-edged sword of ALDH2 mutations: one polymorphism can both benefit and harm the cardiovascular system[J]. Eur Heart J, 2020, 41(26): 2453-2455.
- [16] 吴和弟, 许丽娃, 吉家钗, 等. 乙醛脱氢酶2基因G487A位点多态性与老年2型糖尿病患者冠状动脉狭窄及其严重程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(1): 53-57.
- [17] 侯经远, 谢运泉, 赵平森, 等. 中国南方客家人群乙醛脱氢酶2基因多态性与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(3): 170-175.
- [18] 刘春苗, 杨国帅, 刘炫君, 等. H型高血压患者的脑梗死风险与乙醛脱氢酶2基因多态性的相关性[J]. 中国热带医学, 2018, 18(12): 1251-1254.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王少津, 许丽娃, 吉家钗. ALDH2基因G487A位点多态性与2型糖尿病患者脑梗死风险的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(16): 36-40.

Cite this article as: WANG S J, XU L W, JI J C. The relationship between gene polymorphism of acetaldehyde dehydrogenase 2 and risk of cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(16): 36-40.